

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



61

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

A 61 k, 27/00

C 07 c, 109/02

Deutsche Kl.:

30 h, 2/36

12 q, 13

52

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2062 285

Aktenzeichen: P 20 62 285.9

Anmeldetag: 17. Dezember 1970

Offenlegungstag: 1. Juli 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

18. 12. 69	5. 2. 70	24. 2. 70	25. 3. 70	25. 3. 70	25. 3. 70
25. 3. 70	25. 3. 70	25. 3. 70	25. 3. 70	25. 3. 70	25. 3. 70

33

Land:

V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen:

886371	9052	13770	78417	78418	78419
78420	78421	78422	78423	78424	78425

54

Bezeichnung:

L-n-Hydrazino- $\mu$ -phenyl-propionsäure-Verbindungen enthaltendes Arzneimittel

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Merck & Co. Inc., Rahway, N. J. (V. St. A.)

Vertreter:

Abitz, W., Dr.-Ing.; Morf, D. F., Dr.; Brauns, H.-A., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Patentanwälte, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Karady, Sandor, Elizabeth; Pines, Seemon Hyden, Murray Hill; Ly, Manuel Guing, Edison; Sletzing, Meyer, North Plainfield; Allegratti, John Edward, East Brunswick; Wildman jun., Arthur Stephen, Colonia; N. J. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960):  
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 2062 285

Die Erfindung basiert auf der Feststellung, dass das D-Isomere des Racemats inaktiv ist und zu einem gewissen Grad sogar antagonistisch gegenüber der Wirkung der L-Form, die eine aktive Verbindung ist, wirkt. Daher schien es in einigen Versuchen, dass die L-Form der Verbindung die einzige aktive Form ist und dass die D-Form inaktiv ist. Bei anderen Versuchen zeigte sich, dass die D-Form der Wirkung der L-Form entgegenwirkt und diese beeinträchtigt. Das Ziel der Erfindung besteht daher in der Herstellung der reinen L-Form, von der festgestellt wurde, dass sie ein wirksamerer Decarboxylase-Inhibitor ist als die bisher bekannte Verbindung.

Die Inhibierung von Säugetier-Decarboxylase ist ein wichtiger Teil des physiologischen Wirkung vieler Arten von Arzneimitteln. Beispielsweise wurde in jüngster Zeit vorgeschlagen, L-Dopa, zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit zu verwenden. L-Dopa wird jedoch sowohl im Gehirn als auch den peripheren Teilen des Körpers verbraucht, und es ist erwünscht, dass es lediglich im Gehirn verbraucht wird. Die vorliegenden Hydrazin-Verbindungen passieren nicht die Blutgehirnsperre und inhibieren somit lediglich Decarboxylase in den peripheren Teilen des Körpers. Wenn also L-Dopa in Verbindung mit den Hydrazin-Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendet wird, wird die Decarboxylase von L-Dopa lediglich in den peripheren Teilen des Körpers inhibiert und ermöglicht somit, dass mehr davon dem Gehirn zur Verfügung steht. Daraus ergibt sich, dass viel weniger L-Dopa für eine wirksame Medikation erforderlich ist.

Die Hemmung von Decarboxylase ist auch bei der Behandlung bestimmter Störungen des Dickdarms von Bedeutung. Bei manchen Personen entwickeln die Zellen im Darm und möglicherweise anderswo Überaktivität hinsichtlich der Produktion von Serotonin aus 5-Hydroxytryptophan. Die Folge dieses Überflusses an Serotonin ergibt eine konstante Ausspülung des Dickdarms

Prüfung hinsichtlich der Decarboxylase-Inhibierung bei Säug-  
tieren

Es werden weibliche Albinomäuse mit einem jeweiligen Gewicht zwischen 18 bis 22 g verwendet. Den Tieren werden 80 mg/kg L-Dopa (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) in Kombination mit der angegebenen Dosis L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure oral in einer Lösung oder Suspension in Wasser verabreicht. Die Tiere werden 90 Minuten später geköpft. Die Gehirne werden entfernt und in Gruppen von sieben zusammengeschlossen. Drei getrennte Gruppen werden für jede Arzneimittelbehandlung verwendet, und die erhaltenen Werte werden gemittelt.

Die Gehirne werden mit 0,4n-Perchlorsäure, 9 ml je g Gewebe, homogenisiert. Catecholamine und Catecholaminosäuren werden auf Aluminiumoxid adsorbiert und dann daraus eluiert. Das Dopa und Dopamin werden durch Chromatographie unter Verwendung einer Kolonne abgetrennt, die das Ionenaustauschharz "Amberlite CG-50" mit einer Korngrösse von 74 bis 37  $\mu$  (200 - 400 mesh) enthielt. Das Dopa und Dopamin werden dann für die fluorimetrische Bestimmung von Dopa und Dopamin der Jodoxidation unterworfen (Porter, C. C., Totaro, J. A. und Bercin, A: J. Pharmac. Exp. Therap. 150 17 (1965)).

Vergleichsgruppen von Mäusen werden mitaufgenommen, und der Durchschnittswert für jeden der drei Versuche ist in Tabelle I aufgeführt.

in weniger als 15 % der mit Reserpin behandelten Mäuse eintritt), wird die Fortbewegung als unterdrückt angesehen. Nicht mit Reserpin behandelte Mäuse bewegen sich innerhalb dieses Zeitraums beständig zu oder von dem Gitter. Die Ptosis wird als positiv bewertet, wenn die Augenlider zu 50 % oder mehr geschlossen sind.

Tabelle II

Vergleich der Wirkung der D- und L-Isomeren von  $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure auf den L-Dopa-Antagonismus der durch Reserpin induzierten Unterdrückung der Locomotion und Ptosis

Vorbehandlung <sup>a</sup>	Dosis (mg/kg p.o.)	Durch Reserpin induzierte Unter- drückung der Loco- motion Anzahl geschützter Mäuse	Durch Reserpin induzierte Unter- drückung der Ptosis Anzahl geschützter Mäuse
		Anzahl geprüfter Mäuse	Anzahl geprüfter Mäuse
Methocel	-	1/10	1/10
D-Isomeres	5,0	1/10	1/10
+ Methocel	25,0	2/10	2/10
	125,0	2/10	3/10
L-Isomeres	0,2	3/10	2/10
+ Methocel	1,0	5/10	7/10
	5,0 <sup>b</sup>	8/10	9/10
ED <sub>50</sub> <sup>c</sup>		0,86 mg/kg	0,56 mg/kg

- a - 1 Stunde vor dem L-Dopa 150 mg/kg i.p.  
 b - Diese Dosis an L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure war als ein Reserpin-Antagonist inaktiv, wenn sie vor dem Methocel verabreicht wurde.  
 c - Geschätzte Dosis an  $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure, wenn sie in Kombination mit L-Dopa (150 mg/kg i.p.) verabreicht wurde, die zur Entgegenwirkung dieser Reserpinwirkung in 50 % der Mäuse notwendig ist.

propionsäure vorbehandelt worden sind. Diese Dosis von L-Dopa (150 mg/kg i.p.) ist als ein Reserpin-Antagonist bei mit Methocel vorbehandelten Mäusen unwirksam. Die Dosis des Racemats, der D- und L-Isomeren von  $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure, die zur Bekämpfung der Bewegungsunterdrückung und Ptosiswirkungen von Reserpin bei 50 % der Mäuse notwendig ist ( $ED_{50}$ ), wenn sie in Kombination mit L-Dopa (150 mg/kg) gegeben werden, werden aus den Daten zugehörigen Regressionslinien bewertet.

Das D-Isomere von  $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure zeigt geringe, falls überhaupt irgendeine Fähigkeit, irgendeine dieser Wirkungen von L-Dopa bei mit Reserpin behandelten Mäusen ( $ED_{50} > 125,0$  mg/kg) wirksam zu machen. Ein Vergleich des  $ED_{50}$ -Wertes für das Racemat und das L-Isomere von  $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure zeigt an, dass das L-Isomere ( $ED_{50}$  1,2 mg/kg) etwa 2,4mal so aktiv ist, wie das Racemat ( $ED_{50}$  2,9 mg/kg) hinsichtlich der Wirksammachung der durch L-Dopa hervorgerufenen Umkehr der durch Reserpin induzierten Unterdrückung der Locomotion. Im Hinblick auf die antagonistische Wirkung bei durch Reserpin induzierter Ptosis wurde festgestellt, dass das L-Isomere ( $ED_{50}$  1,0 mg/kg) etwa 2,8mal so aktiv wie das Racemat ist ( $ED_{50}$  2,9 mg/kg).

Das durch die Merkmale des Kennzeichnungsteils von Anspruch 2 definierte Verfahren der Erfindung umfasst eine Vielzahl von Ausführungsformen, die im folgenden eingehender erläutert werden.

Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein Racemat oder ein anderes Gemisch von D-, L-Isomeren einer  $\alpha$ -Hydrazino- $\beta$ -phenylpropionsäure-Verbindung der Wiederauflösung unterworfen. Dies kann in üblicher Weise erfolgen. So wurde gefunden, dass es zweckmässig ist, ein Racemat mit

reste, vorliegen, können sie gleichzeitig unter Bildung der freien Hydroxylgruppen hydrolysiert werden, was jedoch normalerweise drastischere Reaktionsbedingungen erfordert. Die bevorzugte Hydrolysetemperatur liegt zwischen 75 und 165° C. Falls es erwünscht ist, gleichzeitig die 3,4-Dimethoxy- oder 3,4-Dibenzoyloxygruppen umzuwandeln, wird die Hydrolyse vorzugsweise mittels konzentrierter Halogenwasserstoffsäuren bei Temperaturen zwischen 100 und 165° C durchgeführt. Wenn derartige Substituenten nicht vorliegen, können weniger drastische Hydrolysebedingungen angewendet werden.

Die racemische Wiederauflösung kann auch durch verschiedene optisch-aktive Basen, z. B.  $\alpha$ -Phenäthylamin, Brucin, Strychnin, Ephedrin, Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin und Morphin erfolgen. Derartige Basen reagieren mit der Carboxylgruppe unter Bildung eines diastereomeren Paares, das durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden kann.

Es wurde auch gefunden, dass es möglich ist, die racemische Wiederauflösung direkt an  $\alpha$ -Hydrazinpropionsäure oder deren Acetyl-, Formyl-, Trifluoracetyl- oder Benzoyl-Derivat auszuführen. Diese fraktionierte Kristallisation kann kontinuierlich durchgeführt werden.

So kann eine gesättigte Lösung des racemischen Gemischs bei 60 bis 100° C in einem Lösungsmittel hergestellt werden, das eine solche Menge einer salzbildenden Säure enthält, dass 0 bis 20 % des racemischen Gemischs in Form von Salz vorliegen. Die gesättigte Lösung wird filtriert und das Filtrat mit der gewünschten enantiomorphen Verbindung beimpft und anschliessend auf 5 bis 40° C heruntergekühlt. Wenn dieses Verfahren kontinuierlich durchgeführt wird, kann eine Mutterlauge aus der fraktionierten Kristallisation verwendet werden, in der das racemische Gemisch gelöst wird.



Es ist auch möglich, eine  $\alpha$ -Acylamino-Verbindung zu aminieren. Als Aminierungsmittel können beispielsweise Chloramin, Methoxyamin, O-Arylhydroxylamin, beispielsweise O-Phenylhydroxylamin, O-(2,4-Dinitrophenyl)-hydroxylamin, Hydroxylamin-O-sulfonsäure und deren Ester verwendet werden. Die Reaktion wird normalerweise bei einer Temperatur zwischen  $-70$  und  $+150^{\circ}\text{C}$  ausgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Wasser, Methanol, Äthanol, Äthylacetat, Diäthyläther, Hexan, Chloroform oder Methylenchlorid. Die Aminierung erfolgt vorzugsweise durch Umsetzung mit Chloramin oder Methoxyamin bei einer Temperatur zwischen  $-15$  und  $+70^{\circ}\text{C}$ .

An die Aminierung kann sich gegebenenfalls die Hydrolyse mit einer wässrigen Säure oder Base unter milden Bedingungen anschliessen, um die Acylgruppe zu entfernen. Falls andere Substituenten, beispielsweise 3,4-Dimethoxy- oder 3,4-Dibenzoyloxyreste vorliegen, können diese gleichzeitig in die Hydroxylgruppen überführt werden, jedoch erfordert dies normalerweise viel drastischere Hydrolysebedingungen. Die genannten Verbindungen können auch durch Hydrolyse eines Ausgangsmaterials erhalten werden, in dem die Hydrazingruppe substituiert ist. Die Hydrolysebedingungen sind abhängig von der Art der Substituenten, jedoch erfolgt die Hydrolyse gewöhnlich bei Temperaturen zwischen  $-50$  und  $200^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $90$  und  $165^{\circ}\text{C}$ .

Es können auch verschiedene N-substituierte Hydrazinsäuren oder deren Derivate unter Bildung der gewünschten Hydrazinsäure reduziert werden. Diese Reduktion kann in Gegenwart von Katalysatoren, wie beispielsweise Raney-Nickel, in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden. Nach einer anderen Ausführungsform wird Hydrazin, ein Acylhydrazin oder ein Alkalisalz eines Hydrazins mit einem Propionsäure-Derivat kondensiert, das in der  $\alpha$ -Stellung eine labile Gruppe, beispielsweise Brom, Jod, Chlor, einen Acylsulfonyl- oder Alkylsulfonylrest, aufweist..

10982771262

M

Beispiel 1A. Herstellung und Trennung von Diastereomeren von  $\alpha$ -(1-Methoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure

Zu einer eiskalten Lösung aus 10 mMol racemischer  $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxy)-propionsäure in 50 ml einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung werden 12 mMol 1-Menthoxychlorformiat zugegeben, und das Gemisch wird 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wird auf einen pH-Wert von 3 angesäuert und das Produkt abfiltriert. Das erhaltene Produkt ist ein D- und L-Gemisch von  $\alpha$ -(1-Menthoxyacetylhydrazo)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure.

Das Natriumsalz des D- und L-Gemischs wird durch Auflösen des Gemischs in Äthanol und anschließende Behandlung mit einer äquivalenten Menge Natriumhydroxid hergestellt. Das Natriumsalz fällt aus der Lösung aus und wird in einem Gemisch aus Methanol und Wasser wiedergelöst. Dann wird Hexan zugegeben, bis die Lösung trüb wird. Das ausgefällte L-Isomere wird abfiltriert und durch Sieden in saurer Lösung hydrolysiert. Nach Umkristallisation aus einem Gemisch aus Methanol und Wasser besitzt die reine L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure die folgenden physikalischen Eigenschaften:

Fp. 203 bis 205° (Zers.);  
 $[\alpha]_D^{20} = -17,3^\circ$  (C = 2, CH<sub>3</sub>OH).

Analyse:

ber.: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O: C 49,17; H 6,60; N 11,47  
gef.: C 49,13; H 6,74; N 11,19.

### B. Herstellung von L- $\alpha$ -Hydrazino- $\beta$ -phenylpropionsäure

38,44 g (0,1 Mol) des an L-Form angereicherten Methylesters aus dem vorstehenden Verfahren A werden mit 150 ml 6n-Chlorwasserstoffsäure 2 Stunden am Rückfluss hydrolysiert. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit  $\text{MgSO}_4$  wird die ätherische Lösung zur Gewinnung von d-Atrolactinsäure konzentriert. Die wässrige Phase wird zur Trockene eingeeengt, in Methanol aufgenommen, und es wird Diäthylamin bis auf pH 6,0 zugegeben. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird L- $\alpha$ -Hydrazino- $\beta$ -phenylpropionsäure abfiltriert und aus Wasser, das 0,5 g Natriumbisulfit enthält, umkristallisiert.

### B e i s p i e l 3

#### Herstellung von L- $\beta$ -(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Zu 7,50 g (0,05 Mol) L-Weinsäure in 50 ml Methanol werden bei 50° 21,22 g (0,1 Mol) L- $\beta$ -(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure in 100 ml Methanol zugegeben. Man lässt das Gemisch abkühlen. Ein Teil wird entfernt, konzentriert, mit Äther verdünnt, erhitzt und gekühlt und gerieben, bis Impfkristalle erhalten werden. Die Impfkristalle werden verwendet, um das Gemisch anzupfen, das man 18 Stunden bei 25° C stehen lässt. Das Gemisch wird auf 0° C gekühlt, filtriert, gewaschen und getrocknet, und man erhält das L-Weinsäuresalz der L- $\beta$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure.

Zu 212,21 g (1,0 Mol) D,L- $\beta$ -(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure werden 200 ml 2,5n-Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und das Gemisch wird im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in 1,4 l Methanol bei 60° C

standen hat, wird es im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 2 l Methanol aufgenommen, 27,01 g (0,5 Mol) Natriummethoxid werden zugegeben, das Gemisch wird filtriert und gewaschen und das Filtrat auf 2 l konzentriert. Zu dem Konzentrat werden 100,1 g (0,50 Mol) d-Kampfersäure zugegeben. Eine aliquote Menge wird entfernt, Äther wird zugegeben, das Gemisch erwärmt, gekühlt und die Wände gerieben, um Kristallisation einzuleiten. Der Rest der Lösung wird auf das halbe Volumen konzentriert und beimpft. Man lässt das Gemisch 18 Stunden bei 25° C stehen, es wird auf 0 bis 5° gekühlt, filtriert und der Niederschlag mit kaltem Methanol gewaschen. Nach dem Trocknen wird der Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert, und man erhält das d-Kampfersalz von Methyl-L-B-(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionat.

63,94 g (0,15 Mol) des Estersalzes aus der vorangehenden Stufe wird unter Stickstoff mit 100 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure 2 Stunden am Sieden gehalten. Das Gemisch wird auf 10 bis 15° gekühlt, auf pH 6,4 mit 10n-Natriumhydroxid alkalisch gemacht, filtriert, der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert, und man erhält L-B-(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure, Fp 197° C.

#### Beispiel 5

A. 45 g DL- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure werden in 115 ml 1n-Chlorwasserstoffsäure bei 45° C gelöst. Das Gemisch wird filtriert, und die gesättigte Lösung wird dann bei 45° C mit 5 g L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure beimpft. Die gesättigte Lösung wird dann auf 25° C über 35 Minuten gekühlt, und man lässt es 1 Stunde bei 25° C stehen. Das abgetrennte Material wird dann ab-

(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure gegeben, und in den Behälter C werden 1,35 g D- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure zugegeben.

Die Lösung des Behälters A wird mit einer Geschwindigkeit von 2 ml je Minute gepumpt, wodurch sich eine Strömung von 1 ml je Minute ergibt, um in die Behälter B und C zu gelangen. Von den Behältern B und C erstrecken sich Überlaufleitungen, die den Überlauf aus den Behältern B und C vereinigen und zu dem Behälter A zurückführen.

In regelmässigen Abständen wird zusätzliches racemisches DL-Gemisch in den Behälter A zugegeben, um eine gesättigte Lösung beizubehalten. Die D- und L-Isomeren werden in regelmässigen Abständen entfernt, und, falls notwendig, werden zusätzliche Impfkristalle zugegeben. Auf diese Weise wird eine kontinuierliche racemische Wiederauflösung herbeigeführt, um die D- und L-Isomeren zu isolieren.

### B e i s p i e l 7

#### A. Herstellung von L- $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure

Eine Lösung aus 44 g (0,16 Mol) L- $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure-hydrochlorid wird durch Auflösen des Materials in 440 ml Wasser unter leichtem Erhitzen hergestellt. Die Lösung wird rasch auf 5° C gekühlt, und 77,6 g (0,96 Mol) Kaliumcyanat werden in kleinen Anteilen zugegeben. Die Aufschlammung wird dann auf 60° C während 4 Stunden erhitzt und filtriert. Das Filtrat wird gekühlt und auf pH 1 mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 50° C getrocknet, wobei eine Ausbeute von 34,5 g (76,44) L- $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure erhalten wird. Durch Umkri-

14167

12

Analyse für  $C_{12}H_{18}O_4 \cdot N_2$ :

ber.: C 52,93; H 7,40; N 10,29

gef.: C 53,01; H 7,46; N 10,28.

Beispiel 8A. Herstellung von L- $\alpha$ -Äthyl- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure

Zu einer Lösung aus 0,47 Mol L- $\alpha$ -Äthyl- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure und 600 mg Natriumbisulfit in 500 ml Wasser werden 57,6 g Kaliumcyanat zugegeben, und die Lösung wird auf 60° C während 1 Stunde in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Ein weiterer Anteil von 57,6 g Kaliumcyanat wird dann zugegeben, und das Erhitzen wird 2 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird ohne Isolierung wie folgt methyliert: Wasser wird aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, bis kein Ammoniak mehr wahrnehmbar ist. Der Rückstand wird auf das ursprüngliche Volumen verdünnt, 20 ml 8n-Kaliumhydroxidlösung werden zugegeben, und es wird auf 15° C gekühlt. Die Lösung wird gut gerührt, während 566 ml 8n-Kaliumhydroxidlösung und 376 ml (3,6 Mol) Dimethylsulfat gleichzeitig mit solcher Geschwindigkeit zugegeben werden, dass die Temperatur unterhalb von 20° C gehalten wird. Die Zugabe benötigt etwa 1 Stunde.

Die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 angesäuert, und das ausgefällte Produkt wird abfiltriert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wird die L- $\alpha$ -Äthyl- $\alpha$ -ureido- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionsäure in einer Ausbeute von 70 % erhalten. Nach Umkristallisation aus Äthanol-Wasser ergibt sich ein Schmelzpunkt von 218 bis 220° C.

Analyse für  $C_{14}H_{20}N_2O_5$ :

ber.: C 56,74; H 6,80; N 9,45

gef.: C 56,71; H 6,88; N 9,53.

wird das Wasser azeotrop entfernt, und das Toluol wird in den Kolben zurückgeführt. Wenn die theoretische Menge Wasser abdestilliert ist, wird das Gemisch im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Methanol aufgenommen und das Gemisch bei 0 bis 5° C mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt. Man lässt das Gemisch 42 Stunden bei 0° C stehen, und es wird dann zur Trockene konzentriert, wobei L- $\alpha$ -Methyl-3,4-dihydroxyphenylalaninmethylester erhalten wird.

Durch 67,58 g (0,3 Mol) des Esters aus der vorangehenden Stufe, aufgeschlämmt in 1 l Tetrahydrofuran bei 55 bis 70° C wird Phosgen mit einer Geschwindigkeit von 0,5 Mol je Stunde durchgeleitet. Nach 2 Stunden wird Stickstoff durch das Gemisch hindurchgeleitet, wobei man es auf Raumtemperatur abkühlen lässt. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert, und man erhält L- $\alpha$ -Chlorcarbonyl- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-carbonyldioxyphenyl)-alanin-methylester.

Der Ester aus der vorangehenden Stufe wird in 500 ml Dimethoxyäthan aufgenommen, 19,5 g (0,3 Mol) pulverförmiges Natriumazid werden zugegeben, und das Gemisch wird unter Rühren 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird filtriert, das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt und der Rückstand aus Aceton-Hexan kristallisiert, wobei L- $\alpha$ -N-Azidocarbonyl- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-Carbonyldioxyphenyl)-alanin-methylester erhalten wird.

Der so erhaltene Ester (32,03 g, 0,1 Mol) wird 18 Stunden bei 25° C mit 100 ml 1n-Chlorwasserstoffsäure gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt und man erhält L- $\alpha$ -N-Azidocarbonyl- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-alanin. Zu dem Rückstand werden 300 ml Wasser zugegeben, und das Gemisch wird auf 80° C unter Rühren erwärmt, dann auf 0° C



Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt und der Rückstand aus Aceton-Hexan kristallisiert, wobei L- $\alpha$ -N-Azidocarbonyl- $\alpha$ -äthyl- $\beta$ -(3,4-carbonyldioxyphenyl)-alanin-methylester erhalten wird.

33,43 g (0,1 Mol) des so erhaltenen Esters werden 18 Stunden bei 25° C mit 100 ml 1n-Chlorwasserstoffsäure gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockene konzentriert, und man erhält L- $\alpha$ -N-Azidocarbonyl- $\alpha$ -äthyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-alanin. Zu dem Rückstand werden 300 ml Wasser zugegeben, und das Gemisch wird auf 80° C unter Rühren erwärmt, dann auf 0° C gekühlt. Das Gemisch wird auf 1 l mit Wasser verdünnt, auf 90° C erwärmt, filtriert und das Filtrat auf Raumtemperatur gekühlt. Das gekühlte Filtrat wird auf einem Ionenaustauschharz vom Typ Amberlite-IR-120<sup>®</sup> in der Wasserstoffform absorbiert. Nach Eluierung mit 1n-Ammoniumhydroxid und Konzentrierung des Eluats im Vakuum zur Trockene erhält man rohes Produkt. Nach Umkristallisation wird L- $\alpha$ -Äthyl- $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure erhalten, Fp 215 bis 220° C.

#### B e i s p i e l 11

##### A. L- $\alpha$ -(1-Acetylhydrazino)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionitril

Natriumhydrid (250 mg, 5,2 mMol, 55%ig in Mineralöl) wird mit Hexan gewaschen und in 6 ml Dimethylsulfoxid suspendiert. Zu diesem Gemisch wird eine Lösung aus 1,05 g (4 mMol) L- $\alpha$ -Acetamino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dimethoxyphenyl)-propionitril in 10 ml DMSO zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung (15 Minuten) wird die Lösung auf 15° C gekühlt und eine Lösung aus 4,5 mMol Chloramin in 12 ml trockenem Äther über einen Zeitraum von 2 Minuten zugegeben. Nach 12stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden einige Tropfen Essigsäure



Beispiel 12A. L- $\alpha$ -(1-Benzoylhydrazino)- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dibenzyloxyphenyl)-propionamid

Natriumhydrid (250 mg, 55%ig in Mineralöl, 5,2 mMol) werden mit Hexan gewaschen und in 6 ml DMSO suspendiert. Zu diesem Gemisch wird eine Lösung aus 4 mMol L- $\alpha$ -Benz-amino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dibenzyloxyphenyl)-propionamid in 10 ml DMSO zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung (15 Minuten) wird die Lösung auf 15° C gekühlt und eine Lösung aus 4,5 mMol Chloramin in 12 ml trockenem Äther wird über einem Zeitraum von 2 Minuten zugegeben. Nach 12stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden einige Tropfen Essigsäure zugesetzt, und das Gemisch wird im Vakuum konzentriert. Der erhaltene Sirup wird zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Die organische Schicht wird getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus Äthylacetat und Äther kristallisiert.

B. L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

Eine Lösung des Produktes aus der vorangehenden Stufe in 2,5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wird in einem geschlossenen Rohr 1 1/2 Stunden bei 100° C erhitzt. Unter Verwendung des Verfahrens des Beispiels 11 wird das Endprodukt erhalten.

Beispiel 13A. Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazino-propionsäure

Zu einer eiskalten Lösung aus 2,2 g (8 mMol) L- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure ( $R_1 = H$ ,  $R_2 = R_3 = CH_3$ )-

Analyse für  $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ :

ber.: C 49,17; H 6,60; N 11,47

gef.: C 49,13; H 6,74; N 11,19

B e i s p i e l 14

A. Herstellung von L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-Acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril

Natriumhydrid (250 mg, 55% in Mineralöl, 5,2 mMol) wird mit Hexan gewaschen und in 6 ml DMSO suspendiert. Zu diesem Gemisch wird die Lösung von 1,05 g (4 mMol) L- $\alpha$ -Acetamido- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril in 10 ml DMSO zugegeben. Nach Abklingen der Gasentwicklung (15 Minuten) wird die Lösung auf 15° gekühlt und eine Lösung aus 4,5 mMol Chloramin in 12 ml trockenem Äther wird über einen Zeitraum von 2 Minuten zugegeben. Nach 12stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden wenige Tropfen Essigsäure zugegeben, und das Gemisch wird im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Sirup wird zwischen Wasser und Chloroform verteilt. Die organische Schicht wird getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus Äthylacetat und Äther kristallisiert; das NMR-Spektrum zeigt ein Gemisch aus Produkt und Ausgangsmaterial im Verhältnis 6 : 4 an. Chromatographie auf 30 g Silicagel H (Eluierung mit Chloroform und 3%igem Methanol) ergibt 570 mg (52 %) L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-Acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionitril und 320 mg Ausgangsmaterial. Dies stellt eine 56%ige, direkte Ausbeute oder 80 %, bezogen auf nicht gewonnenes Ausgangsmaterial dar.

Durch Umkristallisation aus Methanol wird eine Probe erhalten, die bei 121 bis 123° schmilzt.

Analyse für  $C_{14}H_{19}N_3O_3$ :

ber.: C 60,63; H 6,91; N 15,15

gef.: C 60,82; H 7,10; N 15,21.

109827/1982

erwärmen und erwärmt es dann auf 80° auf einem Dampfbad. Das Gemisch wird filtriert, um nichtumgesetztes Zink zu entfernen, und der Niederschlag wird mit drei 25 ml-Anteilen warmer 2n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird auf Raumtemperatur gekühlt und während des Kühlens auf pH 6,5 alkalisch gemacht. Das Gemisch wird filtriert und der Niederschlag getrocknet. Der Rückstand wird mit drei 200 ml-Anteilen Chloroform extrahiert. Der getrocknete (MgSO<sub>4</sub>) Extrakt wird im Vakuum auf einen Rückstand extrahiert, der aus Methanol umkristallisiert wird, wobei L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-Acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure erhalten wird.

B. Hydrolyse von L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-Acetylhydrazino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Diese Verbindung wird wie vorstehend im obigen Beispiel 14 beschrieben zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure hydrolysiert.

B e i s p i e l 16

A. Herstellung von L-3-Chlor-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-4-imidazolidon

56,2 g (0,20 Mol) L- $\alpha$ -N-Acetylamino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure und 19,0 g (0,25 Mol) Ammoniumthiocyanat werden in 100 ml Essigsäureanhydrid und 1,0 ml Essigsäure suspendiert. Das Gemisch wird auf dem Dampfbad erhitzt, gekühlt und in Wasser von 10° gegossen. Das Gemisch wird filtriert, gewaschen und getrocknet, und man erhält das rohe Produkt. Das reine Material L-1-Acetyl-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-2-thiohydantoin wird aus Methanol-Wasser kristallisiert.

Beispiel 17A. Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -diaziridonylpropionsäure

Zu einer Lösung aus 100 g (0,47 Mol) L- $\alpha$ -Methyl-(3,4-dihydroxyphenyl)-alanin und 600 mg Natriumbisulfit in 500 ml Wasser werden 57,6 g Kaliumcyanat zugegeben, und die Lösung wird auf 60° C in einer Stickstoffatmosphäre während 1 Stunde erhitzt. Ein weiterer Anteil Kaliumcyanat von 57,6 g wird dann zugegeben, und das Erhitzen wird 2 Stunden fortgesetzt. Eine NMR-Untersuchung ergibt, dass bei diesem Punkt etwa 90 % der Aminosäure in L-4-(3,4-Dihydroxybenzyl)-4-methylhydantoinsäure überführt sind.

28,2 g (0,1 Mol) der Hydantoinsäure und 69,5 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 100 ml Wasser werden unter Stickstoff 18 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen kristallisiert L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydroxyureidopropionsäure. Das Produkt wird aus Methanol-Wasser umkristallisiert.

Zu 14,9 g (0,05 Mol) Hydroxyureidosäure in 50 ml Dimethoxyäthan wird eine äquivalente Menge Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml Dimethoxyäthan zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt, wobei L-5-(3',4'-Dimethoxybenzyl-5-methyl-1,2,4-oxidiazin-4H,5H)-3,6-dion erhalten wird. Das Oxidiazin wird in 100 ml 50%igem Methanol-Wasser bei 0 bis 5° gelöst, und 0,062 äquivalente Natriumhypochlorit werden zugegeben. Das Gemisch wird dann 1 Stunde zum Sieden erhitzt und unter Entfernen von Methanol konzentriert. Der Rückstand wird mit 50%igem Natriumhydroxid alkalisch gemacht und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Zwischenprodukt L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -diaziridonylpropionsäure wird nicht isoliert.

durch Konzentrierung im Vakuum gewonnen. L-5-(3',4'-Dimethoxybenzyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazin- $\overline{[4H,5H]}$ -3,6-dion wird aus Aceton-Hexan umkristallisiert.

- B. Hydrolyse von L-5-(3',4'-Dimethoxybenzyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazin- $\overline{[4H,5H]}$ -3,6-dion zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure
- 

L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure wird wie in Beispiel 13 erhalten.

#### Beispiel 19

- A. Herstellung von L-1,4-Diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion
- 

Ein Gemisch aus 23,0 g (0,1 Mol) L- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure in 23 ml (0,1 Mol) 4n-NaOH wird auf 5° abgeschreckt und eine Gesamtmenge von 30 ml (0,12 Mol) 4n-NaOH und 18,7 g (0,11 Mol) Carbobenzoxychlorid wird abwechselnd in 5 gleichen Anteilen über 30 Minuten unter kräftigem Schütteln und Kühlen in einem Eisbad zugegeben. Das Reaktionsgemisch muss stets schwach alkalisch gehalten werden. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Äther extrahiert, um den Überschuss an Säurechlorid zu entfernen und die wässrige Fraktion wird gegenüber Congorot mit 5n-HCl angesäuert und in einem Eisbad gekühlt. Nach weiterem Kühlen während 15 Minuten bei 0° wird die kristalline N-Carbobenzoxy-L- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure abfiltriert und getrocknet. Dieses Zwischenprodukt wird mit dem im folgenden beschriebenen Zwischenprodukt vereinigt.

Zu einer Lösung aus 23,9 g (0,1 Mol) L- $\alpha$ -Amino-(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure in 500 ml Methanol wird Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung zugegeben. Das Gemisch

während 1stündigem Rühren bei 0 bis 10° gehalten. Die Ätherschicht wird abgetrennt, die Wasserschicht mit zwei 100 ml-Anteilen Äther extrahiert, die vereinigten Ätherextrakte werden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, und der ätherische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Die ätherische Lösung wird im Vakuum konzentriert, und man erhält 1,4-Dinitrosopiperazin-2,5-dion.

Ein Gemisch aus 26,1 g (0,40 Mol) Zinkstaub und 100 ml Wasser wird auf 10° gekühlt. Unter Rühren werden 25,0 g (0,05 Mol) 1,4-Dinitrosopiperazin-2,5-dion in 150 ml Eisessig zugegeben, während die Temperatur bei 10 bis 15° gehalten wird. Nach beendeter Zugabe lässt man das Gemisch während 1 Stunde auf Raumtemperatur kommen und erwärmt anschließend auf dem Dampfbad auf 80°. Das Gemisch wird zum Entfernen von Zink filtriert, und der Niederschlag wird mit drei 25 ml-Anteilen warmer 2n-Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Das vereinigte Filtrat wird auf Raumtemperatur gekühlt und unter Kühlen auf pH 6,5 alkalisch gemacht. Das Gemisch wird filtriert und der Niederschlag getrocknet. Der Rückstand wird mit drei 200 ml-Portionen Chloroform extrahiert. Der getrocknete (MgSO<sub>4</sub>) Extrakt wird im Vakuum auf einen Rückstand konzentriert, der aus Methanol umkristallisiert wird und L-1,4-Diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion ergibt.

B. Hydrolyse von L-1,4-Diamino-3,6-bis-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,6-dimethylpiperazin-2,5-dion zu L-α-(3,4-dihydroxybenzyl)-α-hydrazinopropionsäure

9,45 g (0,02 Mol) des Diaminopiperazindions werden zu L-α-(3,4-Dihydroxybenzyl)-α-hydrazinopropionsäure wie vorstehend in Beispiel 13 beschrieben, hydrolysiert.

pionat-hydrochlorid werden in 300 ml Benzol aufgeschlümmt und 10,1 g (0,1 Mol) Triäthylamin tropfenweise unter Kühlung auf 10 bis 15° zugegeben. Nach Zugabe von 10,6 g Benzaldehyd werden 20,6 g (0,1 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 25 ml Benzol zugegeben, und das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Feuchtigkeit gerührt. Das Gemisch wird filtriert, gewaschen und das Filtrat im Vakuum konzentriert.

Zu der erhaltenen Schiff'schen Base in 100 ml Äther, der 0,1 Mol Ammoniak enthält, werden 0,1 Mol Chloramin ca. 0,35n in Äther zugegeben. Nach kurzer Zeit beginnt sich Ammoniumchlorid abzuscheiden. Man lässt das Gemisch 18 Stunden stehen, filtriert dann, und der Niederschlag wird mit Äther gewaschen. Die ätherische Lösung wird teilweise im Vakuum konzentriert, mit Wasser extrahiert, der ätherische Extrakt getrocknet ( $K_2CO_3$ ), filtriert und im Vakuum konzentriert.

B. Hydrolyse von Methyl-L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -(3-phenyl-1-diaziridinyl)-propionat zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Das Methyl-L- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -(3-phenyl-1-diaziridinyl)-propionat wird aus Aceton-Hexan umkristallisiert. Die Hydrolyse dieser Verbindung wie in Beispiel 13 beschrieben, führt zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure, Fp 208° (Zers.).

Beispiel 22

A. Herstellung von L-3-Amino-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methyl-2-trifluormethylcrazol-5-on

Zu einer Lösung aus 23,0 g (0,1 Mol) L- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure in 100 ml Dimethoxyäthan



Beispiel 23A. Herstellung von L- $\alpha$ -(1-Menthoxycetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril

Zu einer Lösung aus 92,3 g (0,435 Mol) DL- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -vanillylpropionitril in 2 Liter Dioxan und 0,5 Liter Tetrahydrofuran werden gleichzeitig 100 g (0,430 Mol) 1-Menthoxycetylchlorid und 58 ml (0,415 Mol) Triäthylamin zugegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefällten Salze und die Lösungsmittel werden unter Zurücklassung eines öligen Gemischs entfernt. Der Rückstand wird aus Äthylacetat und Hexan kristallisiert, und man erhält 66 g Produkt, das vorwiegend aus dem L-1-Diastereoisomeren besteht.

Das kristalline Material wird dreimal aus Äthylacetat-Hexan umkristallisiert, wobei 12 g reines L- $\alpha$ -(1-Menthoxycetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril, Fp 126 bis 126,5°, erhalten wird.

Analyse für:  $C_{23}H_{35}N_3O_4$ :

ber.: C 66,16; H 8,45; N 10,06

gef.: C 66,21; H 8,68; N 10,23

B. Hydrolyse von L- $\alpha$ -(1-Menthoxycetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitril zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

25 ml Methanol und 30 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure werden bei 0 bis -10° mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Zu dem Gemisch werden bei 0° unter Rühren 3,0 g (0,0072 Mol) des L- $\alpha$ -(1-Menthoxycetylhydrazo)- $\alpha$ -(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-propionitrils unter Rühren zugegeben, und man lässt das gerührte Gemisch während 18 Stunden auf Raumtemperatur kommen. Die Lösung wird zur Trockene einge-



hydrat wird 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockene eingeengt und der Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert, wobei Menthylloxyacetylhydrazin erhalten wird.

Zu 90,1 g (0,5 Mol) 4-Hydroxy-3-methoxyphenylaceton in 1 Liter Methanol-Wasser (Verhältnis 1 : 1) werden 171,3 g (0,75 Mol) 1-Menthylloxyacetylhydrazin und 32 g (0,54 Mol) Natriumcyanid zugegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum auf etwa die Hälfte des Volumens konzentriert und zur Kristallisation bei 0 bis 5° 48 Stunden stengelassen. Das Produkt wird abfiltriert, getrocknet und aus Äthylacetat umkristallisiert. Es wird bei 30° gelöst und bei -20° gewonnen. Das Produkt ist L1-N<sup>2</sup>-Menthylloxyacetylhydrazino- $\alpha$ -4-hydroxy-3-methoxybenzylpropionitril, Fp 126 bis 126,5°.

B. Hydrolyse von L1-N<sup>2</sup>-Menthylloxyacetylhydrazino- $\alpha$ -hydroxy-3-methoxybenzylpropionitril

Das Produkt wird gemäss Beispiel 13 zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure hydrolysiert.

B e i s p i e l 26

A. Herstellung von Methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-phthaloylhydrazino-4-methoxy-3-hydroxybenzoylpropionat

97,6 g (0,5 Mol) L- $\alpha$ -Methyltyrosin, 153,1 g (1,5 Mol) Essigsäureanhydrid und 200 ml Pyridin werden auf einem Wasserbad 3 Stunden bei 90 bis 95° erwärmt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, auf 500 g Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird mit Wasser, verdünnter Säure und gesättigter Salzlösung gewaschen. Nach Einengung des Gemischs im Vakuum wird der Rückstand aus Aceton-Hexan umkristallisiert.

ätherisches Diazomethan bei 0 bis 5° zugegeben. Man lässt das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und lässt es 18 Stunden stehen. Das Gemisch wird zur Trockene konzentriert und der Rückstand aus Aceton-Hexan kristallisiert, wobei Methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-benzylidenhydrazino-4-methoxy-3-nitrobenzylpropionat erhalten wird.

20,62 g (0,05 Mol) des Esters aus der vorangehenden Stufe in 200 ml Methanol werden über Platin (zu Beginn 0,100g des Oxids) bei Raumtemperatur und 3 Atmosphären hydriert, bis die Aufnahme 5 Mol Wasserstoff je Mol Ausgangsmaterial beträgt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat konzentriert und der Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert, wobei Methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetylhydrazino- $\alpha$ -3-amino-4-methoxybenzylpropionat erhalten wird.

Zu einem Gemisch aus 28,13 g (0,1 Mol) des obigen Esters in 300 ml Dimethoxyäthan werden bei Raumtemperatur 14,81 g (0,1 Mol) Phthalsäureanhydrid in 100 ml Dimethoxyäthan zugegeben. Nach Zugabe von 1 g 2,4-Dinitrobenzolsulfonsäure wird das Gemisch 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in eiskaltem Chloroform und Wasser aufgenommen und die wässrige Schicht mit Natriumbicarbonat basisch gemacht. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird aus Methanol-Wasser kristallisiert, und man erhält Methyl-L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-phthaloylhydrazino-4-methoxy-3-aminobenzylpropionat.

Zu 20,57 g (0,05 Mol) des Esters aus der vorangehenden Stufe in 22 ml 50%iger Schwefelsäure werden bei 0 bis 5° 3,8 g (0,055 Mol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser zugegeben. Das gerührte Gemisch wird in einem Eisbad 1 Stunde gealtert, man lässt es auf Raumtemperatur erwärmen, und es wird dann

und im Vakuum bei 10 bis 20° zur Trockene konzentriert.

Der Rückstand wird 1 Stunde bei 80 bis 85° in 100 ml Pyridin erhitzt, gekühlt und im Vakuum eingeengt. Der aus Diazetidinon und Pyridin-hydrochlorid bestehende Feststoff wird in Chloroform-Wasser aufgenommen, mit verdünnter 1n-Chlorwasserstoffsäure, Wasser, 5%iger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Salzlösung gewaschen. Die Chloroformschicht wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei L-4-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-4-methyldiazetidin-3-on erhalten wird. Das analytische Material wird durch Umkristallisation aus Benzol-n-hexan erhalten.

B. Hydrolyse von L-4-(3',4'-dimethoxybenzyl)-4-methyldiazetidin-3-on zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

---

7,09 g (0,03 Mol) des obigen Azetidinons werden mit 25 ml konstant siedender Bromwasserstoffsäure zunächst während 1 Stunde bei Raumtemperatur unter Rühren und dann während 1 Stunde unter Rückfluss hydrolysiert. Aus dem hydrolysierten Gemisch wird L- $\alpha$ -3,4-Dihydroxybenzyl- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure, Fp 208° (Zers.), erhalten.

#### Beispiel 28

A. Herstellung von L-1,3-Diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-5-methyl-hydantoin

---

28,23 g (0,1 Mol) L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -ureido-propionsäure werden 3 Stunden in einem Gemisch aus 150 ml Äthanol-Wasser (Verhältnis 1 : 1) zum Sieden erhitzt, und auf pH 2 mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Gemisch wird im Vakuum zum Entfernen von Äthanol auf etwa 1/3 des Volumens konzentriert, und man lässt es abkühlen. Nach 1stündigem Stehen bei 0 bis 5°

auf Raumtemperatur erwärmen, und es wird dann 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum auf etwa 100 ml konzentriert, filtriert und der Rückstand mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Das Aminosäure-hydrochloridsalz wird mit 200 ml Wasser aufgeschlämmt, und es wird Diäthylamin bis auf pH 6,0 zugegeben. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert, gewaschen und getrocknet, und man erhält D- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure.

Zu einem Gemisch aus 23,9 g (0,1 Mol) D-Amino- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure in 200 ml Essigsäure, die 10 Gew.% Bromwasserstoff enthält, werden 10,35 g (0,15 Mol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser bei 5 bis 10° zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei 5 bis 15° gerührt und dann vorsichtig unter Rühren auf 50° erwärmt. Das Gemisch wird durch gesintertes Glas filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird aus Methanol-Wasser kristallisiert, und man erhält D- $\alpha$ -Brom- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure.

Zu einer Lösung aus 30,3 g (0,1 Mol) D- $\alpha$ -Brom- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure in 200 ml Methanol wird unter Kühlen gasförmiger Chlorwasserstoff zugegeben. Man lässt das Gemisch 42 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach Konzentrierung im Vakuum zur Trockene wird der Rückstand in Äther-Wasser aufgenommen, mit 5%igem Natriumbicarbonat, Wasser und Salzlösung gewaschen, und der ätherische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Konzentrierung im Vakuum zur Trockne erhält man Methyl-D- $\alpha$ -brom- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionat. Dieser Ester, 12,1 g (0,09 Mol) N-Aminoisindolin und 200 ml Benzol wer-

zinopropionitril werden in 1 Liter 45%iger Chlorwasserstoffsäure bei 0 bis 5° gelöst. Das Gemisch wird im Vakuum fast zur Trockene konzentriert, mit 800 ml 1,5n-Chlorwasserstoffsäure verdünnt, 2 Stunden am Rückfluss gehalten, und man erhält DL- $\alpha$ -Semicarbazinopropionsäure. 74,33 g (0,25 Mol) der Semicarbazinsäure in 150 ml Methanol werden bei 60° mit 18,15 g (0,15 Mol) L-Phenäthylamin in 100 ml Methanol vermischt.

Das Gemisch wird im Vakuum auf etwa das halbe Volumen konzentriert und zur Kristallisation weggestellt. Das LL-Salz wird abfiltriert, mit Methanol-Äther (Verhältnis 1 : 1) gewaschen und getrocknet. Zu einer Aufschlämmung des LL-Salzes in 500 ml Wasser werden 50 ml 2,5n-Chlorwasserstoffsäure zugegeben, und das Gemisch wird 1 Stunde bei 0 bis 5° gerührt. Weitere 65 ml 2n-Chlorwasserstoffsäure werden zugegeben, und das Gemisch wird bei 0 bis 5° während einer weiteren Stunde gerührt. Das Gemisch wird filtriert und der Niederschlag gewaschen. L-Phenäthylamin kann aus dem Filtrat gewonnen werden, indem es stark basisch gemacht wird und mit einem mit Wasser nichtmischbaren, organischen Lösungsmittel extrahiert wird.

29,73 g (0,1 Mol) L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -semicarbazinopropionsäure werden mit 200 ml Benzol aufgeschlämmt, und 20 ml davon werden destilliert. Das Gemisch wird auf 25° gekühlt, und es werden dazu 20,63 g (0,1 Mol) Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml Benzol zugegeben, und das erhaltene Gemisch wird 18 Stunden bei 25° gerührt. Das Gemisch wird filtriert, der Niederschlag mit Benzol gewaschen und die Benzollösung aufeinanderfolgend mit 5%iger Bicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Die Benzollösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Konzentrierung wird ein Rückstand aus L-6-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-6-methyl-1,2,4-triazin-3,5-dion erhalten, der aus

werden 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird filtriert, Wasser wird zu dem Filtrat zugegeben und die Benzolphase wird aufeinanderfolgend mit 5%igem Natriumbicarbonat, Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Die Benzolphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, und der Rückstand wird aus Äthylacetat-n-hexan umkristallisiert, wobei L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-acetyl-N<sup>2</sup>-phthaloylhydrazino- $\alpha$ -methylpropiolacton erhalten wird.

Zu 57,65 g (0,2 Mol) des Lactons aus der vorangehenden Stufe und 182,3 g (1,32 Mol) Veratrol werden auf einmal 100 g (0,75 Mol) Aluminiumchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 4 Stunden auf 80° erhitzt, über Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird dreimal mit kaltem 1n-Natriumhydroxid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird aus Methanol-Wasser kristallisiert, und man erhält L- $\alpha$ -(N<sup>1</sup>-Acetyl-N<sup>2</sup>-phthaloylhydrazino)- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure.

B. Hydrolyse von L- $\alpha$ -(N<sup>1</sup>-Acetyl-N<sup>2</sup>-phthaloylhydrazino)- $\alpha$ -(3,4-dimethoxybenzyl)-propionsäure zu L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Die obige Säure wird wie vorstehend in Beispiel 13 beschrieben, hydrolysiert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure, Fp 208° (Zers.).

#### Beispiel 32

Eine Lösung aus 8,12 g (0,02 Mol) L- $\alpha$ -(3,4-Dibenzoyloxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure in 200 ml Essigsäure wird über 0,5 g 5%igen Palladium-auf-Kohle bei Raumtemperatur

B e i s p i e l 34

10,75 g (0,03 Mol) L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-benzylhydrazinopropionsäure werden 2 Stunden mit 50 ml konstant siedender Bromwasserstoffsäure am Rückfluss gehalten. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt, mit tert.-Butanol gespült und getrocknet, wobei rohes L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-benzylhydrazinopropionsäure-hydrobromid erhalten wird.

Das Salz wird in 200 ml Essigsäure gelöst und über 1,0 g 5%igem Palladium-auf-Kohle bei Raumtemperatur und 3 Atmosphären Druck hydriert. Das Gemisch wird belüftet, filtriert, der Niederschlag gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in Methanol gelöst und das Gemisch durch Zugabe von Diäthylamin auf pH 6,5 gebracht.

L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure wird abfiltriert und aus Wasser, das 0,5 % Natriumbisulfit enthält, umkristallisiert, Fp 208° C (Zers.).

B e i s p i e l 35

119,1 g (0,5 Mol) L- $\alpha$ -Methyl-3,4-dihydroxyphenylalanin-sesquihydrat [J. Org. Chem. 29, 2503 (1964)], 60,57 g (0,25 Mol) Phenylnitrosomethan-dimeres und 500 ml Toluol werden in einen Kolben gegeben und zum Sieden erhitzt. Mittels eines Wasserabscheiders wird Wasser azeotrop entfernt und Toluol in den Kolben rückgeführt. Wenn die theoretische Menge Wasser (1,25 Mol) abdestilliert sind, wird das Gemisch im Vakuum bei einer Temperatur unterhalb von 50° C zur Trockene eingeeengt, und man erhält L- $\alpha$ -(Benzylazo)- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)-propionsäure.

31,4 g (0,1 Mol) der Säure werden in 300 ml Methanol, das



Gemisch wird gekühlt, filtriert, der Niederschlag mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird aus Wasser, das 0,5 % Natriumbisulfit enthält, umkristallisiert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure, Fp 208° C (Zers.).

#### Beispiel 38

42,25 g (0,1 Mol) Hydrazinium-cis-trans-3,4-dibenzyloxy- $\alpha$ -hydrazinocinnamat in 200 ml Methanol werden bei Raumtemperatur (25° C) und 3 Atmosphären über 1,0 g 25%igem Palladium-auf-Seide /hergestellt nach Akibori et al., Nature 178, 323 (1956)/ hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme 0,3 Mol beträgt. Das Gemisch wird filtriert, gewaschen und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit methanolischer Chlorwasserstoffsäure auf pH 6,4 gebracht. Der Niederschlag wird abfiltriert und an der Luft getrocknet, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure. Das Produkt wird nach viermaligem Umkristallisieren aus Wasser, das 0,5 % Natriumbisulfit enthält, erhalten.

#### Beispiel 39

Zu einer Lösung aus 114,52 g (0,50 Mol) 6-Brompiperonal werden 67,5 g (0,90 Mol) Nitroäthan, 4,1 ml n-Butylamin und 4,85 ml Eisessig zugegeben. Das Gemisch wird am Rückfluss gehalten und Wasser azeotrop entfernt. Nachdem die theoretische Menge Wasser abdestilliert wurde, wird die Destillation fortgesetzt und bei Raumtemperatur im Vakuum beendet. Nach Zerreiben des Rückstands mit Hexan wird  $\beta$ -Methyl- $\beta$ -nitrostyrol im kristallinen Zustand erhalten. Im allgemeinen wird der Rückstand jedoch in 90 ml Toluol für die nächste Stufe aufgelöst.

Zu einem Gemisch aus 246 g Eisen mit einer Siebkorngrösse



während 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, und es wird dann 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird im Vakuum auf etwa 15 ml eingeeengt, filtriert und der Rückstand mit Eiswasser gewaschen und getrocknet. Das Aminosäure-hydrochlorid wird mit 50 ml Wasser gewaschen und Diäthylamin bis auf pH 6,0 zugegeben. Nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch filtriert, gewaschen und getrocknet, und man erhält L- $\alpha$ -Hydrazinopropionsäure. Die Säure wird mit konstant siedender Bromwasserstoffsäure am Rückfluss gehalten und aufgearbeitet, wobei L- $\alpha$ -6-Brom-3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure erhalten wird.

Zu 3,05 g (0,01 Mol) L- $\alpha$ -(6-Brom-3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure in 100 ml Dioxan werden 1 g Palladium-auf-Aktivkohle und 1,51 g (0,015 Mol) Triäthylamin zugegeben. Das Gemisch wird bei 1 Atmosphäre und Raumtemperatur hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme 0,01 Mol beträgt. Das Gemisch wird filtriert, der Katalysator und Triäthylaminhydrobromid werden ausgewaschen und das Filtrat zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird aus Wasser umkristallisiert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure, Fp 208° (Zers.).

#### Beispiel 40

31,23 g (0,1 Mol) L- $\beta$ -3,4-Benzochinolyl- $\alpha$ -benzylazopropionsäure in 300 ml Methanol, das 3 g Polyvinylalkohol, 1 g Platinoxid und 3 g Vanadium(II)-chlorid enthält, werden bei 1 Atmosphäre Druck und 80° C hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme 0,3 Mol beträgt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert, der Rückstand gewaschen und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird einmal aus Wasser und ein zweites Mal aus Wasser, das 0,5 % Natriumbisulfit enthält, umkristallisiert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxyphenyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure.

14167

62

Trockene konzentriert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure, Fp 208° (Zers.).

#### Beispiel 44

##### L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure

1,98 g (0,01 Mol) L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -p-hydroxyphenylpropionsäure werden gegenüber *Aspergillus ochraceus* in 65 ml Sojabohnen-DextrosemEDIUM ausgesetzt. 1,2 g L-Ascorbinsäure werden absatzweise über 44 Stunden in 5 Anteilen zugegeben. Das Gemisch wird mit 6n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit n-Butanol extrahiert und die wässrige Phase auf Amberlite-IR-120<sup>®</sup> in der Säureform chromatographiert. Nach Eluierung mit 1n-Ammoniumhydroxid wird etwas unverändertes Ausgangsmaterial und nachfolgend L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure erhalten. Das Produkt wird aus Wasser, das 0,5 % Natriumbisulfit enthält, umkristallisiert und ergibt ein Produkt, das bei 208° C (Zers.) schmilzt.

#### Beispiel 45

Zu 50,06 g (0,15 Mol) L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-Acetyl-N<sup>2</sup>-benzilidenhydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -4-hydroxyphenylpropionsäure in 150 ml Methanol und 50 ml Triäthylamin werden 33,3 g (0,17 Mol) Tetranitromethan in 50 ml Methanol zugegeben. Man lässt das Gemisch 18 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren stehen. Nach Eindampfung im Vakuum zur Trockene wird das Gemisch in Chloroform aufgenommen und mit verdünnter Essigsäure extrahiert. Der getrocknete Extrakt (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und aus Methanol umkristallisiert, wobei L- $\alpha$ -N<sup>1</sup>-Acetyl-N<sup>2</sup>-benzilidenhydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(4-hydroxy-3-nitrophenyl)-propionsäure erhalten wird.

(0,55 Mol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser zugegeben. Das Gemisch wird auf einem Eisbad 1 Stunde gealtert, man lässt es auf Raumtemperatur erwärmen, und es wird dann auf einem Dampfbad erwärmt, bis die Stickstoffentwicklung beendet ist. Das Gemisch wird gekühlt, mit Äthylacetat extrahiert, der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird, wie vorstehend beschrieben, hydrolysiert, und man erhält L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure, Fp 208° (Zers.).

#### Beispiel 46

2,10 g (0,01 Mol) L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3-hydroxyphenyl)-propionsäure werden gegenüber Gliocladium deliquescens in 65 ml Sojabohnen-Dextrosemedium ausgesetzt. 1,2 g Ascorbinsäure werden absatzweise über 44 Stunden in 5 Anteilen zugegeben. Das Gemisch wird mit 6n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert, mit n-Butanol extrahiert und die wässrige Phase auf Amberlite-IR-120<sup>®</sup> in der Säureform, chromatographiert. Nach Eluierung mit 1n-Ammoniumhydroxid wird etwas Ausgangsmaterial und nachfolgend L- $\alpha$ -Hydrazino- $\alpha$ -methyl- $\beta$ -(3,4-dihydroxyphenyl)-propionsäure erhalten. Das Produkt wird aus Wasser, das 0,5 % Natriumbisulfit enthält, umkristallisiert und ergibt ein Produkt, das bei 208° (Zers.) schmilzt.

#### Beispiel 47

Eine Lösung aus 9,6 g (0,04 Mol) Methyl-L- $\alpha$ -(3,4-dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionat in 1 l 0,1 molarem Kaliumchlorid wurde durch Zugabe von Kaliumhydroxid aus einer Mikrobürette auf pH 8,0 gebracht. Etwa 100 Einheiten Schweineleberesterase wurden zugegeben, und man liess sie bei 37° einwirken. Kaliumhydroxid wurde zur Beibehaltung des pH-Wertes auf 8,0 zugegeben. Nach 4 Stunden wird der pH-Wert mit Chlorwasserstoffsäure auf 6,4 eingestellt und das Ge-

Beispiel 50A. Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-sulfamylalanin-methylester

Zu einer Lösung aus 239 g (1,0 Mol) L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzylalanin) in 500 ml Methanol wird gasförmiger Chlorwasserstoff zugegeben, bis die Sättigungspunkt bei 20° erreicht ist. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur 42 Stunden gerührt und dann im Vakuum zur Trockene konzentriert. Zu dem in Methanol gelösten Rückstand werden unter Kühlen 101 g (1,0 Mol) Triäthylamin und 96,1 g (1,0 Mol) Sulfamid zugegeben. Das Gemisch wird unter Rühren langsam auf Rückflusstemperatur erhitzt, 18 Stunden beibehalten und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird aus Methanol-Wasser umkristallisiert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-sulfamylalanin-methylester.

B. Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Zu einem eiskalten Gemisch aus 160,2 g (0,5 Mol) des Esters in 600 ml 2,5n-Kaliumhydroxid werden 892 ml (0,625 Mol) 0,71n-Natriumhypochlorit zugegeben. Nach 5 Minuten bei 0 bis 5° wird das Gemisch unter Rühren auf 80° erhitzt und 1,5 Stunden dort gehalten. Nach diesem Zeitraum wird das Gemisch auf 35° gekühlt, 2,0 Liter Toluol werden zugegeben, und das Gemisch wird mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH 2 angeäuert. Das Gemisch wird 0,5 Stunden gerührt, die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit 0,5 Liter Toluol gewaschen. Die wässrige Phase wird im Vakuum zur Trockene konzentriert und der Rückstand mit Äthanol versetzt und getrocknet, wobei L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure erhalten wird.

werden 22,8 g (0,21 Mol) tert.-Butylhypochlorit unter Kühlen (0 bis 5°) zugegeben und das Rühren wird fortgesetzt. Das Gemisch wird unter Rühren in 300 ml 10%iges Natriumhydroxid bei 0° gegossen. Bei fortgesetztem Rühren lässt man das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Das Rühren wird fortgesetzt, bis die beiden, flüssigen Schichten in Lösungen überführt sind. Die Schichten werden getrennt, die wässrige mit Benzol gewaschen und dann unter Kühlen durch Zugabe von 6n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert. Das Produkt wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet und aus Methanol-Wasser umkristallisiert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure.

C. Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dihydroxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Die Säure aus der vorangehenden Stufe wird wie in Beispiel 50 beschrieben, entmethyliert.

B e i s p i e l 52

A. Herstellung von L-4-(3',4'-Dimethoxybenzyl)-4-methylthiohydantoinsäure

Zu einer Lösung aus 100 g (0,47 Mol) L- $\alpha$ -Methyl-(3,4-dihydroxyphenylalanin und 0,6 g Natriumbisulfit in 500 ml Wasser werden 69,0 g (0,71 Mol) Kaliumthiocyanat zugegeben, und die Lösung wird bei 60° in einer Stickstoffatmosphäre 1 Stunde erhitzt. Ein weiterer Anteil Kaliumthiocyanat von 69,0 g wird zugegeben und das Erwärmen 2 Stunden fortgesetzt. Das Gemisch wird destilliert, bis der Ammoniakgeruch nicht mehr wahrnehmbar ist. Der Rückstand wird auf das ursprüngliche Volumen mit Wasser verdünnt, 20 ml 8n-Kaliumhydroxid werden zugegeben, und das Gemisch wird auf 15° C gekühlt. Das Gemisch wird gut gerührt, während 566 ml 8n-Kaliumhydroxid und 376 ml (3,6 Mol) Dimethylsulfat gleich-

schrieben entmethyliert, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wird.

### Beispiel 53

#### A. Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-(amino-hexafluorisopropyl)-alanin-methylester

126,65 g (0,5 Mol) L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -alanin-methylester aus Beispiel 50 und 82,5 g (0,5 Mol) Hexafluoriso-propylidenimin in Dimethoxyäthan werden 0,5 Stunden bei 60 bis 65° erwärmt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockene konzentriert und der Rückstand aus Methanol-Wasser konzentriert, wobei L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -N-(aminohexafluorisopropyl)-alanin-methylester erhalten wird.

#### B. Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Zu einem eiskalten Gemisch aus 83,67 g (0,4 Mol) substituiertem Alanin aus der vorangehenden Stufe in 480 ml 2,5n-Kaliumhydroxid werden 705 ml (0,50 Mol) 0,71n-Natriumhypochlorit zugegeben. Nach 5 Minuten bei 0 bis 5° C wird das Gemisch unter Rühren auf 80° C erhitzt und dort 1,5 Stunden gehalten. Nach diesem Zeitraum wird das Gemisch auf etwa 35° gekühlt, auf pH 2 angesäuert und unter Rühren während 1,5 Stunden wieder auf 80° erhitzt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und aufeinanderfolgend mit zwei gleichen Volumen Toluol extrahiert. Die wässrige Phase wird im Vakuum zur Trockene eingengt und der Rückstand mit Äthanol beim Siedepunkt ausgelaugt. Der äthanolische Extrakt wird mit Diäthylamin auf pH 6,4 gebracht und der Rückstand abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet, und man erhält rohe L- $\alpha$ -(3,4-Dimethoxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure. Das rohe Material wird aus Methanol-Wasser umkristallisiert.

205,7 g (0,5 Mol) der Aminosäure aus der vorangehenden Stufe werden in 2 Liter Methanol gelöst, und unter Kühlen auf 5 bis 10° wird trockener Chlorwasserstoff in die gesättigte Lösung eingeleitet. Man lässt das Gemisch 42 Stunden bei Raumtemperatur stehen, und es wird dann im Vakuum zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird mit 5 Liter Äther aufgeschlämmt, und es werden 32,6 g (0,5 Mol) Triäthylamin unter Rühren zur Freisetzung der Aminosäure aus ihrem Hydrochloridsalz zugegeben. Das Gemisch wird filtriert, mit Äther gewaschen und mit Äther auf 10 Liter für die nächste Stufe verdünnt.

Zu 500 ml gutgekühltem (-25°) Pyridin werden unter Rühren 131,4 g (1,0 Mol) Chloral zugegeben. 20,8 ml Ammoniak (17,0 g, 1,0 Mol) von -78° werden in das Gemisch destilliert, während die Temperatur bei -25° bis -30° gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, ein Kühler wird angebracht (Wasserkühlung), das Gemisch wird zum Siedepunkt erhitzt und das Destillat, das durch den Kühler entweicht, wird in die gerührte, ätherische Lösung aus L- $\alpha$ -(3,4-Dibenzyloxy)- $\alpha$ -methylphenylalanin-methylester, die in einem Trockeneis-Acetonbad gekühlt ist, destilliert.

Man lässt das ätherische Gemisch unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen, und es wird dann durch Destillation zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert, und man erhält L- $\alpha$ -(3,4-Dibenzyloxybenzyl)- $\alpha$ -N-(aminotrichloräthyl)-alanin-methylester.

#### Herstellung von L- $\alpha$ -(3,4-Dibenzyloxybenzyl)- $\alpha$ -hydrazinopropionsäure

Zu 55,10 g (0,1 Mol) des Esters aus der vorangehenden Stufe in 0,5 Liter Benzol werden nach und nach bei 0 bis 5° 11,4 g (0,105 Mol) tert.-Butylhypochlorit zugegeben. Das Ge-

14 167A

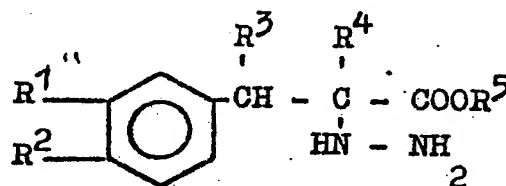
74

17. Dezember 1970

## P a t e n t a n s p r u c h

=====

Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt eines  
L- $\alpha$ -Hydrazino- $\beta$ -phenylpropionsäure-Bestandteils der  
allgemeinen Formel:



in der  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  Wasserstoff, Hydroxy- oder Alkoxy-  
gruppen mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen, Phenyloxy-  
oder Benzyloxyreste,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  Wasserstoff oder Alkyl-  
gruppen mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen und  $\text{R}^5$  Wasser-  
stoff, ein Metallatom oder eine Alkylgruppe mit höch-  
stens 6 Kohlenstoffatomen bedeuten.